ITEM 322 : TOXIDERMIE MEDICAMENTEUSE

Toxidermie = effets cutanés des médicaments administrés par voie interne : concerne **1 à 3%** des utilisateurs de nombreux médicaments courant, 10 % des patients hospitalisés, bénin dans > 90% des cas, met rarement en jeu le pronostic vital (1 cas pour 10 000 à 100 000), obligation de signalisation à la pharmacovigilance surtout pour les formes graves

- **Réaction idiosyncrasique** (majorité) : imprévisible, survenant pour des doses thérapeutiques usuelles
- Différents mécanismes des EI d'un médicament :
  - **Non immunologique = effet pharmacologique** ou **toxique** : le plus souvent prévisible, lié au mode d'action du médicament (alopécie des antimitotiques…)
  - **Immunologiques** : - IgE médiés : hypersensibilité immédiate (urticaire, angioedème, choc anaphylactique
    - Médié par les Lc : hypersensibilité retardée, plusieurs jours après la prise, sévérité variable
- Tout médicament peut être impliqué (y compris ceux « anodins », IPP, paracétamol, IEC…)

Toxidermie bénigne

Toxidermie érythémateuse (40-60%)

= **Exanthème maculo-papuleux :**
- Début **4 à 14 jours** après début du traitement (« érythème du 9e jour »)
- Atteinte initiale du tronc ou de la racine des membres, extension possible pendant quelques jours
- **Polymorphisme** (évocateur) : - **Macules isolées** (morbilliformes)
  - **Nappes scarlatiniformes**
  - **Papules** ou **plaques oedémateuses**, parfois à disposition arciforme
  - **Purpura pétéchial des jambes** (en cas d'érythème intense)
- **Prurit** fréquent, parfois sévère
- **Fièvre** modérée ou absente
- **Absence d'énanthème** (avec possible **chéilite** : lésion érythémateuses, parfois squameuses ou fissurées, pouvant toucher le versant semi-muqueux des lèvres)
- Durée ≈ 1 semaine à 10 jours après arrêt du médicament, avec parfois **fine desquamation**
- Bio : possible hyperéosinophilie, souvent modérée (<1G/L), vérifier absence d'atteinte rénale et hépatique (signe de toxidermie grave)
- **Biopsie cutanée** : **nécrose kératinocytaire**, non spécifique, infiltrat inflammatoire +/- PNE

DD :
- **Eruption d'origine infectieuse** (virale ou bactérienne toxinique) : contage, syndrome infectieux, énanthème, monomorphisme de l'exanthème
  → Majoritaire chez l'enfant (70-80% des exanthèmes), minoritaire chez l'adulte
- **Toxidermie grave débutante** : diffusion de l'érythème, infiltration des lésions (en particulier œdème du visage), fièvre élevée, polyadénopathie, douleurs cutanées ou muqueuses intenses, érosions muqueuses, signe de Nikolsky, purpura ou nécrose

Urticaire (20-30%)

Urticaire immédiat :
= **Réaction immuno-allergique IgE-dépendante** (après sensibilisation préalable)
- Papules mobiles et fugaces, quelques minutes/heures après administration
→ **Contre-indication à l'emploi ultérieur sans précaution** (risque d'anaphylaxie)

Urticaire pharmaco-logique :
= Lié aux propriétés de médicaments activant les médiateurs de l'inflammation : **AINS, pénicilline, codéine**…
- Réaction inconstante, pouvant débuter plusieurs jours après la 1ère prise et plusieurs heures après la dernière prise

Urticaire du 7ème jour :
- **Papules fixes**, débutant quelques jours après le début du traitement
- En cas d'**arthralgies** associées : évoquer une **maladie sérique** (réaction à l'injection de protéines étrangères de sérums ou vaccins) ou une **pseudo-maladie sérique** (généralement après administration d'antibiotiques)

Photo-sensibilité

= Survenue dans les heures suivant une exposition solaire, sur les zones photo-exposées
→ L'absence d'antécédent de réaction de photosensibilité est évocatrice d'une cause exogène (médicamenteuse ou de contact)

Photo-allergie :
- **Lésions d'eczéma** débutant en zone exposée, pouvant s'étendre en zones couvertes
- Parfois déclenchées par des expositions solaires minimes
- Exceptionnellement persistante malgré l'arrêt du médicament inducteur
- Délai : 7 à 21J après début du traitement, systémique ou topique

Photo-toxicité :
= Selon les doses de médicament et les doses d'UVA
- **Erythème actinique intense** (« coup de soleil ») malgré une exposition limitée
- **Bulles tendues** des mains ou des jambes : **pseudo-porphyrie**
- **Onycholyse** : décollement distal douloureux de la tablette des ongles
- Réaction dans les heures qui suivent l'exposition et **dès les premières prises médicamenteuses**

<table>
<tr><td rowspan="2">Toxidermie bénigne</td><td></td><td>DD</td><td>- Photosensibilité endogène : métabolique (porphyrie), lupus érythémateux, idiopathique (« allergie solaire » ou lucite)
- Photosensibilité de contact : plantes, parfums, topiques médicamenteux</td></tr>
<tr><td>Erythème pigmenté fixe</td><td colspan="2">- Début dans les heures (< 48h) suivant la prise du médicament, souvent au paracétamol ou AINS
- Plaques érythémateuses arrondies, 1 à 10, de quelques centimètres de diamètre, souvent douloureuses et infiltrées, parfois recouverte d'une bulle
- Localisation préférentielle : organes génitaux, lèvres, rarement multifocale
- Disparition en quelques jours, laissant des taches pigmentées, brunes ou ardoisées
- Récidive aux mêmes sites (évocatrice) en cas de réintroduction du médicament inducteur
➙ Pathognomonique d'une toxidermie : seule dermatose de cause quasi exclusivement médicamenteuse</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Toxidermie grave</td><td colspan="3">= Rare mais grave : arrêt immédiat du/des médicament(s) suspect(s) et hospitalisation en urgence</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Œdème de Quincke et anaphylaxie</td><td>Histamino-libération</td><td>- Réaction anaphylactique IgE-dépendante : spécifique, risque élevé de récidive au même médicament ou à des médicaments de formule proche
- Réaction anaphylactoïde, indépendante des IgE, par activation pharmacologique des médiateurs de l'inflammation : risque de récidive avec l'ensemble des produits de même effet pharmacologique, même de formule chimique différente (produit de contraste iodé hyperosmolaire…)</td></tr>
<tr><td>Autres médiateurs</td><td>- Angioedème aux IEC ou aux gliptine : accumulation de bradykinine (<5% des angiœdèmes). Œdème persistant souvent plus de 24h +/- signes digestifs, corticoïdes er antihistaminiques inefficaces.
- Angioedème aux AINS : accumulation de leucotriène</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Toxidermie pustuleuse</td><td colspan="2">= Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
- Début généralement 1 à 4 jours après administration du médicament, souvent un antibiotique
- Erythème en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselles, aines…)
- Se recouvrant en quelques heures de pustules amicrobiennes superficielles de petite taille (< 2 mm), à contenu lactescent, pouvant confluer en entraînant un détachement partiel de la partie superficielle (sous-cornée) de l'épiderme
- Atteinte muqueuse inconstante
- Fièvre, AEG souvent associé
- Hyperleucocytose à PNN, parfois considérable
- Biopsie cutanée : accumulation de PNN dans la partie superficielle de l'épiderme, réalisant des pustules sous-cornées
- Evolution : régression rapide après l'arrêt du traitement, disparition des pustules en quelques jours avec desquamation diffuse</td></tr>
<tr><td>DD</td><td>- Psoriasis pustuleux : début moins brutal, évolution plus prolongée, ATCD de psoriasis, aspect histologique ne permet souvent pas de trancher</td></tr>
<tr><td>Syndrome DRESS</td><td colspan="2">= Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms : risque accru chez le sujet noir
- Début tardif, 2 à 8 semaines après début de traitement
- Eruption grave et étendue, parfois érythrodermique, infiltrée (œdème du visage et des extrémités)
- Signes associés : prurit sévère, ADP diffuses, fièvre élevée
- Atteintes viscérales (parfois grave) : hépatite et néphropathie interstitielle +++, pneumopathie interstitielle, myocardite, syndrome d'activation macrophagique…
- Hyperéosinophilie : généralement > 1,5 G/L, parfois retardée, souvent associé à une lymphocytose avec syndrome mononucléosique
- Réactivation de virus du groupe herpès (HHV6 +++, HHV7, EBV, CMV)
- Régression lente sur plusieurs semaines, plusieurs poussées possibles dans les semaines à mois qui suivent, souvent associées à des réactivations virales</td></tr>
<tr><td>DD</td><td>Autres causes d'érythrodermie : psoriasis, dermite de contact, lymphomes T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary), syndromes hyperéosinophiliques primitifs ou secondaires, souvent moins aigus</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">Toxidermie grave</td><td rowspan="6">Nécrolyse épidermique toxique (NET)</td><td colspan="3">= Selon la surface d'épiderme nécrosé (décollé ou décollable) : syndrome de Lyell > 30% ou syndrome de Stevens-Johnson < 10%
- mortalité élevée (20 à 25%)
- 10 médicaments en cause dans 50% des cas : allopurinol, adiazine, carbamazépine, lamotrigine, névirapine, AINS (oxicam), phénobarbital, phénytoïne, salazopyrine, sulfaméthoxazole
➙ Forme la plus grave de toxidermie : risque élevé de mortalité = 20-25%</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">- Début peu spécifique, 7 à 21 jours après début du traitement, par des manifestations cutanéo-muqueuses : fièvre, brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse douloureuse et non prurigineuse
- Evolution rapide en quelques heures/jours vers la phase d'état : érosions muqueuses multifocales et bulles cutanées
- Signe de Nikolsky positif : détachement de lambeaux d'épiderme à la moindre pression
- Syndrome de Stevens-Johnson : bulles et vésicules disséminées, restant distinctes et de petites tailles, zones limitées de décollement par confluence
- Syndrome de Lyell-NET : vastes lambeaux d'épiderme décollés, mettant à nu le derme suintant rouge vif, ou décollable, restant en place avec un aspect de « linge fripé »
- Fièvre constante, état général profondément altéré
- Atteinte viscérale possible : nécrose de l'épithélium bronchique (polypnée avec hypoxémie), de pronostic très défavorable
- Ré-épidermisation en 10 à 30 jours, avec séquelles fréquentes (troubles de pigmentation et cicatrices muqueuses, en particulier oculaires (synéchies))</td></tr>
<tr><td>PC</td><td colspan="2">- Leucopénie, ↗ de multiples enzymes
- Troubles hydro-électrolytiques par déperdition cutanée
- Biopsie cutanée : épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire), immunofluorescence directe négative
➙ Score pronostic Scorten : âge > 40 ans, antécédent de cancer/hémopathie, détachement cutané > 10%, pouls > 120, bicarbonate < 20, urée > 10, glycémie > 14</td></tr>
<tr><td rowspan="3">DD</td><td>Erythème polymorphe majeur</td><td>= Rare, prédominant chez l'enfant et l'adulte jeune
- Lésions éruptives en « cocardes » ou en « cibles », parfois avec centre bulleux, distribution acrale (coudes, genoux, mains, pieds, visage) souvent symétrique, souvent monomorphes
- Lésions érosives muqueuses fréquentes (définissant l'érythème polymorphe majeur, absence dans l'érythème polymorphe mineur)
- Récidive fréquente
- Lié à une récurrence d'herpès (dans 50-60%, labial surtout, génital), ou plus rarement à une autre cause infectieuse (pneumopathie à Mycoplasma pneumoniae…)</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Epidermolyse staphylococcique : chez le nourrisson, absence d'érosion muqueuse, décollement superficiel, souvent péri-orificiel et des grands plis décollement sous-cornée à l'histologie, bon pronostic sous antibios
- Dermatose bulleuse auto-immune : sans nécrose épidermique, dépôts d'Ac en IFD
- Brûlures : sans lésion muqueuse, nécrose cutanée de profondeur variable</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Diagnostic de cause</td><td colspan="4">= Démarche d'imputabilité : degré d'imputabilité de chaque médicament pris par le patient mesuré par un score, intégrant les données chronologies et sémiologiques
➙ La recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'argument, mais aucun n'a de valeur absolue</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Imputabilité intrinsèque</td><td>Délais évocateurs</td><td colspan="2">- Urticaire : quelques minutes/heures
- Photosensibilité : tous délai, quelques heures/jours après exposition solaire
- Anaphylaxie : quelques minutes
- Eruption pustuleuse : 1 à 4 jours
- Toxidermie érythémateuse : 4 à 14 jours
- Syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell-NET : 7 à 21 jours
- DRESS : 2 à 6 semaines</td></tr>
<tr><td>Evolution</td><td colspan="2">- Amélioration après arrêt du médicament
- Aggravation après la poursuite du médicament</td></tr>
<tr><td>Réintroduction</td><td colspan="2">- Antécédent d'effet analogue après une prise antérieure
- Reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire du médicament suspect (à éviter) ou après réintroduction accidentelle</td></tr>
</table>

		Sémiologie	- Clinique caractéristique d'un accident médicament : ++ en cas d'érythème pigmenté fixe, acceptable en cas de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell-NET ou PEAG
		Facteurs favorisants	- Eruption érythémateuse à l'aminopénicilline lors d'une mononucléose infectieuse, mais pas de risque à la réintroduction une fois la MNI guérie - **Infection VIH :** ↗ le risque de toxidermie bénigne ou grave - Syndrome DRESS associé à une réactivation d'herpesvirus (HHV6, HHV7, CMV, EBV) - Immunosuppression → L'atopie n'est pas un facteur de risque de toxidermie
		Elimination d'autres causes	- Recherche des causes nécessitant un traitement spécifique - Investigations exhaustives en cas de médicament suspect indispensable
		Tests	= Rarement validés : - Prick-test et hypersensibilité immédiate à la **pénicilline** ou aux **curarisants**
	Imputabilité extrinsèque	= Connaissance des médicaments inducteurs fréquents d'un type donné de toxidermie : argument fort de la démarche d'imputabilité	
CAT	- Toute réaction grave ou inattendue doit être notifiée aux instances de pharmacovigilance - En cas de **réaction bénigne** : l'utilisation du médicament suspect peut être poursuivie sous surveillance si le bénéfice attendu du traitement le justifie - En cas de **réaction grave** : l'utilisation ultérieure du médicament suspect est contre-indiqué (avec remise d'un document écrit au malade ou note sur le carnet de santé)		

Aspect clinique	% de cause médicamenteuse	Délai caractéristique	Risque vital	Principaux médicaments inducteurs
Toxidermie érythémateuse	Enfant : 10-20% Adulte : 50-70%	4 à 14 jours	ø	- **β-lactamine** - **Antituberculeux** - **Sulfamide** - Sels d'or - **Antiépileptique**
Urticaire	< 10%	Quelques minutes/ heures	ø	- **Pénicilline** - **Produit de contraste iodé**
Phototoxicité	?	Quelques heures après exposition solaire	< 1%	- **Cycline** - **Amiodarone** - **Quinolone** - Méthoxsalène - Phénothiazine
Photo-allergie	?	7 à 21J		-Phénothiazine - AINS -Sulfamides
Anaphylaxie	30%	Quelques minutes	5%	- **Curarisants** - Sérums et vaccins - **AINS**
PEAG	70-90%	1 à 4 jours	2-5%	- **Aminopénicilline** - **Diltiazem** - **Pristinamycine** - **Quinolones** - Sulfamides - terbinafine - Hydroxychloroquine
DRESS	70-90%	2 à 6 semaines	**5-10%**	- **Antiépileptique** - Minocycline - **Sulfamides** - **Allopurinol**
Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell-NET	70-90%	7 à 21 jours	**20-25%**	- **Sulfamides** antibactériens - **AINS (Oxicam)** - **Allopurinol** - **Antiépileptique** - Névirapine

Réactions inflammatoires cutanées associées aux anti-TNFα

Réactions d'hypersensibilité aiguë	**= Réactions anaphylactoïdes** - Transitoires - Intensité souvent modérée (prurit, urticaire) - Peuvent apparaitre à la première perfusion - Indication à réduite le débit de perfusion pour les traitements injectables		
Réactions cutanées inflammatoires retardées	**Réactions au point d'injection**		- Placards inflammatoires prurigineux, douloureux - Délais de quelques heures après l'injection - Durée : 2-3J - Tendance à l'amélioration spontanée avec le temps
	Réactions psoriasiformes		- Dermatose érythémato squameuse simulant le psoriasis - 5-10% des patients traités - Délai : variable - Traitement : local suffisant en générale, par dermocorticoïde ou association dermocorticoïdes et dérivés de la vitamine D - Arrêt du TT nécessaire que dans 10%
	Réactions eczématiformes		- Délai : variable - Soins locaux par dermocorticoïdes suffisants en général
	Dermatoses d'interface	**Lupus**	- Femmes dans 80% - + fréquent en cas de PR associée - Délai : variable - Apparition d'AAN, avec une atteinte cutanée et articulaire
		Dermatomyosite	Rare
	Dermatoses granulomateuses **Sarcoïdose**		Rare
	Vascularites		- Femmes dans 80% - Plus fréquent si PR associée - Souvent atteinte cutanée isolée, atteinte rénale rare

Réactions secondaires cutanées des anti-cancéreux

- Trois mécanismes :

- Toxidermie immuno-allergique : tout médicament possible, réaction d'hypersensibilité non spécifique de classe, rare, dose **indépendant** et imprévisible, nécessite l'arrêt du médicament

- Cytotoxicité des antimitotiques (alkylants, sels de platine, inh des topoisomérases…) : toxicité sur les cellules à renouvellement rapide (peau, tube digestif, moelle), atteinte non spécifique d'une classe à type de mucite et d'alopécie ou atteinte unguéale, fréquence élevée, dose dépendant, prévisible, arrêt en fonction de la gravité

- Toxicité spécifique des thérapies ciblées (anti-EGFR, anti-BRAF, anti-MEK, antiangiogéniques, anti-ckit, inh de mTor) : incidence et diversité croissante, fréquent et attendu, réversible à l'arrêt ou diminution de dose, contre-indication en fonction de la gravité

Toxicité des thérapies ciblées	**Eruptions acnéiformes**	- Papules, pustules inflammatoires des zones séborrhéiques - Douleur, prurit - TT : antibiothérapie (cyclines), corticoïdes locaux
	Syndrome mains-pieds	- Hyperkératose palmoplantaire douloureuse et inflammatoire - TT : corticoïdes locaux, émollients, kératolytiques, antalgiques, prise en charge podologique
	Paronychies	- Inflammation des tissus péri-unguéaux - TT : prévention des traumatismes, corticoïdes locaux, orthèses, chirurgie
	Xérose, fissures	- TT : émollients
	Modifications pigmentaires	- Hypopigmentation cutanée +/- cheveux et poils - Aucun traitement
	Système pileux	- Alopécie, modification des cheveux et des poils - Abstention thérapeutique ou prothèse capillaire
	Photosensibilité	- Prévention par photoprotection
	Œdèmes périphériques	- Périorbitaires et des membres inférieurs - TT : contention veineuse +/- diurétiques
	Toxicité endobuccale	- ulcérations à type d'aphtes - TT : corticoïdes locaux, antalgiques

	Eruption acnéi-forme	SMP	Paronychies	Alopécie	Xérose	Photo-sensibilité	Œdèmes	Troubles pigmentaires	Ulcérations buccales
Anti-EGFR	+++		++	++	++				+
Anti-MEK	++		++	++	++		++		+
Inh de mTOR	+		+				+		+++
Anti-angiogéniques multicibles		+++		±			++	++	++
Inh de c-KIT				++			++	++	
Inh de BRAF		++		++		+++			
Inh de cMET	+	++				+++		++	